

1510596

A1

STN Tokyo

DT04 Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN

Full Text

AN 2002-051553 [07] WPIDS

DNC C2002-014978

TI New composition for injection for prevention or treatment of heart failure, autoimmune disease and septic shock, has improved in solubility or stability.

DC B02

PA (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD

CYC 1

PI JP 2001261557 A 20010926 (200207)* 37<--

ADT JP 2001261557 A JP 2000-83229 20000321

PRAI JP 2000-83229 20000321

AN 2002-051553 [07] WPIDS

AB JP2001261557 A UPAB: 20020130

NOVELTY - New composition improved in solubility or stability comprises cycloalkene compound, its salts or prodrugs whose solution of more than pH 13 is adjusted at lower than pH 12, and if necessary, is freeze-dried.

DETAILED DESCRIPTION - New composition improved in solubility or stability comprises cycloalkene compound of formula (I), its salts or prodrugs whose solution of more than pH 13 is adjusted at lower than pH 12, and if necessary, is freeze-dried.

R = aliphatic hydrocarbon, aromatic hydrocarbon or heterocycle, a base represented by -OR₁ (R₁ = H or aliphatic hydrocarbon) or NR_{1b}R_{1c};

R₀ = H or aliphatic hydrocarbon;

R+R₀ = bond;

dotted line = optional double bond;

ring A₁ = aliphatic hydrocarbon, aromatic hydrocarbon, -OR₁ or cycloalkene (optionally substituted with 1-4 halo);

Ar = aromatic hydrocarbon;

n = integer 1-4.

R_{1b} = H; and

R_{1c} = aliphatic hydrocarbon.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

- (1) preparation of a composition containing (I); and
- (2) improvement of solubility or stability of (I) by the above method.

ACTIVITY - Cardiant; Immunosuppressive; Antibacterial.

MECHANISM OF ACTION - CO and cytokine inhibitor.

USE - The composition is used for the prevention or treatment of heart failure, autoimmune disease and septic shock.

ADVANTAGE - The solubility or stability of water-insoluble or sparsely soluble (I) is improved, and the composition can be used for intravenous injection.

Dwg.0/1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

書誌

(19)【発行国】日本国特許庁(JP)
(12)【公報種別】公開特許公報(A)
(11)【公開番号】特開2001-261557(P2001-261557A)
(43)【公開日】平成13年9月26日(2001. 9. 26)
(54)【発明の名称】溶解性または安定性が改善された注射用組成物
(51)【国際特許分類第7版】

A61K 31/215
9/08
9/19
31/41
31/4192
31/4196
A61P 9/02
37/02
43/00 105

【FI】

A61K 31/215
9/08
9/19
31/41
31/4192
31/4196
A61P 9/02
37/02
43/00 105

【審査請求】未請求

【請求項の数】7

【出願形態】OL

【全頁数】37

(21)【出願番号】特願2000-83229(P2000-83229)

(22)【出願日】平成12年3月21日(2000. 3. 21)

(71)【出願人】

【識別番号】000002934

【氏名又は名称】武田薬品工業株式会社

【住所又は居所】大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)【発明者】

【氏名】平光

【住所又は居所】大阪府池田市八王寺1丁目8番201-601号

(72)【発明者】

【氏名】奈良英治

【住所又は居所】兵庫県川西市けやき坂3丁目27番2号

(74)【代理人】

【識別番号】100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】高橋秀一(外1名)

【テーマコード(参考)】

4C076

4C086

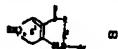
4C206

【Fターム(参考)】

4C076 AA12 AA29 BB11 CC07 CC11 DD23Z DD30Z DD38D DD49Z FF15 FF63 GG47
 4C086 AA01 AA02 BC60 BC62 MA01 MA17 MA44 MA66 NA02 NA03 ZA36 ZB07 ZB21
 4C206 AA01 AA02 JA11 MA01 MA37 MA64 MA86 ZA36 ZB07 ZB21
 要約

(57)【要約】

【課題】溶解性又は安定性が改善された注射用組成物。
 【解決手段】式【化1】



[Rは脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、複素環基、式一OR¹(R¹はH又は脂肪族炭化水素基を示す)で表される基又は式【化2】
 $\text{N} \begin{cases} \text{R}^{\text{1b}} \\ \text{R}^{\text{1c}} \end{cases}$

(R^{1b}はH又は脂肪族炭化水素基を、R^{1c}はH又は脂肪族炭化水素基を示す)で表される基を、R⁰はH又は脂肪族炭化水素基を、もしくはRとR⁰は一緒になって結合手を、環A¹は(1)脂肪族炭化水素基、(2)芳香族炭化水素基、(3)式一OR¹(R¹は前記と同意義)で表される基および(4)ハロてもよい芳香族炭化水素基を、式【化3】



で表される基は、式【化4】



又は【化5】

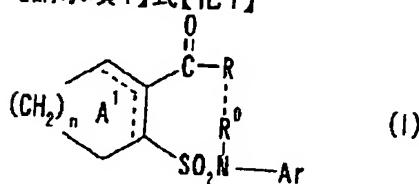


で表される基を、nは1~4の整数を示す]で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグ特徴とする当該化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性又は安定性が改善された定性を改善する方法。

請求の範囲

【特許請求の範囲】

【請求項1】式【化1】



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式一OR¹(式中、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化2】



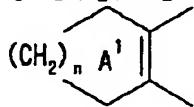
(式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{1c} は R^{1b} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R と R^0 は一緒になって結合手を、環A¹は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式一OR¹(式中、 R^1 は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化3】



で表される基は、式【化4】



または【化5】



で表される基を、nは1~4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液のpHを約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥して製造され得ることを特徴とする当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性が改善された医薬組成物。

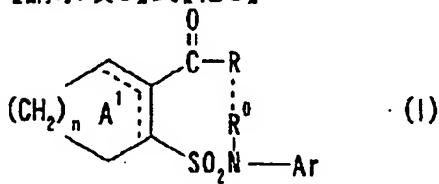
【請求項2】注射用組成物である請求項1記載の組成物。

【請求項3】化合物が■d-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートまたはその塩である請求項1記載の組成物。

【請求項4】一酸化窒素および/またはサイトカイン産生抑制剤である請求項1記載の組成物。

【請求項5】心疾患、自己免疫疾患またはセプティックショックの予防・治療剤である請求項1記載の組成物。

【請求項6】式【化6】



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式一OR¹(式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化7】

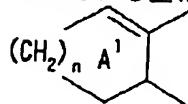


(式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{1c} は R^{1b} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R と R^0 は一緒になって結合手を、環A¹は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化

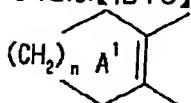
水素基、(3)式 $-OR^1$ (式中、 R^1 は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化8】



で表される基は、式【化9】

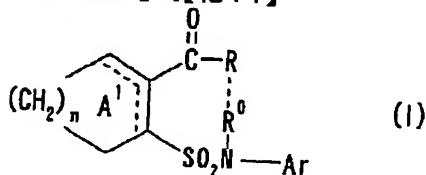


または【化10】



で表される基を、 n は1~4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液をpH約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥することを特徴とする当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性が改善された医薬組成物の製造法。

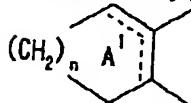
【請求項7】式【化11】



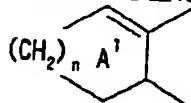
[式中、 R は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式 $-OR^1$ (式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化12】



(式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、 R^{1c} は R^{1b} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^0 は R^{1b} と同一の基を、 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R と R^0 は一緒になって結合手を、環 A は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式 $-OR^1$ (式中、 R^1 は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化13】



で表される基は、式【化14】



または【化15】



で表される基を、nは1～4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液のpHを約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥することを特徴とする当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性を改善する方法。

詳細な説明

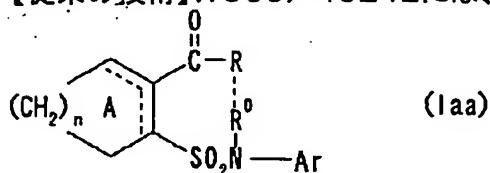
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、水不溶性もしくは難溶性のシクロアルケン化合物の溶解性または安定性が改善された医薬組成物、その製造法および当該シクロアルケン化合物の溶解性または安定性を改善する方法に関する。

【0002】

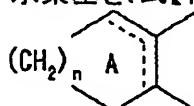
【従来の技術】WO99/46242には、(i)式【化16】



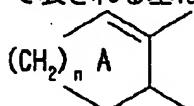
[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式—OR¹(式中、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化17】



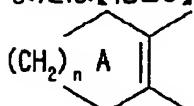
(式中、R¹bは水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R¹cはR¹bと同一または異なる、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、R⁰は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくはRとR⁰は一緒になって結合手を、環Aは(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式—OR¹(式中、R¹は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されたシクロアルケンを、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化18】



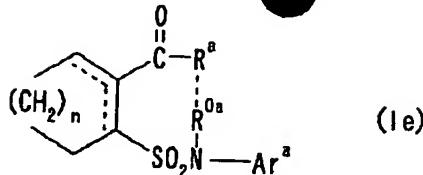
で表される基は、式【化19】



または【化20】



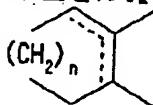
で表される基を、nは1～4の整数を示す。]で表される化合物、(ii)式【化21】



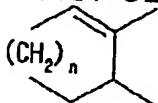
[式中、R^aは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式一OR^{1a}(式中、R^{1a}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化22】



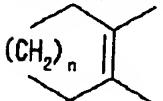
(式中、R^{1a}は前記と同意義を、R^{1b}はR^{1a}と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、R^{0a}は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくはR^aとR^{0a}は一緒になって結合手を、Ar^aは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化23】



で表される基は、式【化24】



または【化25】



で表される基を、nは1~4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグが、一酸化窒素(NO)産生抑制作用およびTNF-a、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しており、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの疾患の予防・治療剤として有用であることが記載されている。

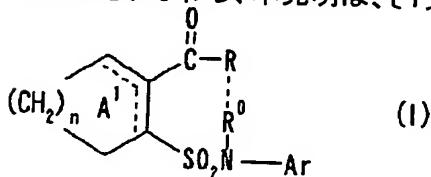
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記化合物の溶解性または安定性が改善された医薬組成物、その製造法および上記化合物の溶解性または安定性を改善する方法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、いつたん上記化合物を含有するpH約13以上の水溶液を調整した後、pHを約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥することにより、予想外にも、該化合物の溶解性または安定性が著しく改善された凍乾燥品を得ることができることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を行った結果、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、[1]式【化26】



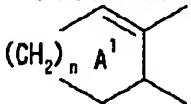
[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式-OR¹(式中、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化27】



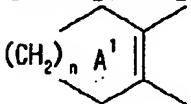
(式中、R^{1b}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R^{1c}はR^{1b}と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、R⁰は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくはRとR⁰は一緒になって結合手を、環A¹は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式-OR¹(式中、R¹は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化28】



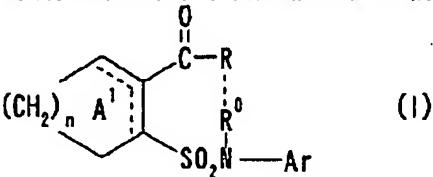
で表される基は、式【化29】



または【化30】



で表される基を、nは1~4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液のpHを約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥して製造され得ることを特徴とする当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性が改善された医薬組成物、[2]注射用組成物である第[1]項記載の組成物、[3]化合物が■d-エチル6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■d-エチル6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■エチル6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■エチル6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートまたはその塩である第[1]項記載の組成物、[4]-酸化窒素および/またはサイトカイン産生抑制剤である第[1]項記載の組成物、[5]心疾患、自己免疫疾患またはセプティックショックの予防・治療剤である第[1]項記載の組成物、[6]式【化31】



[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式-OR¹(式中、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化32】

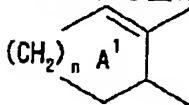


(式中、R^{1b}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R^{1c}はR^{1b}と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表され

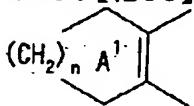
る基を、 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R と R^0 は一緒になって結合手を、環 A^1 は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式ー OR^1 (式中、 R^1 は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、 Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化33】



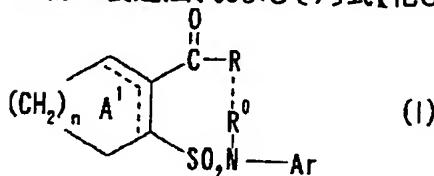
で表される基は、式【化34】



または【化35】



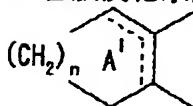
で表される基を、 n は1~4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液をpH約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥することを特徴とする当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性が改善された医薬組成物の製造法、および[7]式【化36】



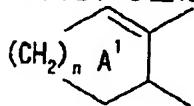
[式中、 R は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式ー OR^1 (式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化37】



(式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{1c} は R^{1b} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R と R^0 は一緒になって結合手を、環 A^1 は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式ー OR^1 (式中、 R^1 は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを、 Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化38】



で表される基は、式【化39】

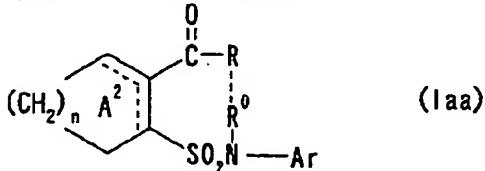


または【化40】



で表される基を、nは1～4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドッグのpH約13以上の水溶液のpHを約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥することを特徴とする当該化合物またはその塩あるいはそのプロドッグの溶解性または安定性を改善する方法を提供する。

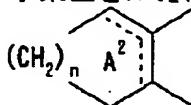
【0006】さらに、本発明は、[8]式(I)で表される化合物が、式(ii)式【化41】



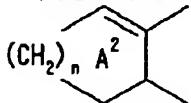
[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式—OR¹(式中、R¹は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化42】



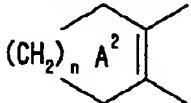
(式中、R^{1b}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R^{1c}はR^{1b}と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、R⁰は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくはRとR⁰は一緒になって結合手を、環A²は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式—OR¹(式中、R¹は前記と同意義を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されたシクロアルケンを、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化43】



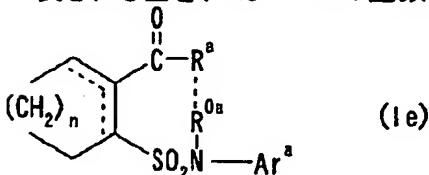
で表される基は、式【化44】



または【化45】



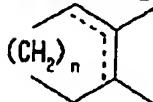
で表される基を、nは1～4の整数を示す。]で表される化合物、(ii)式【化46】



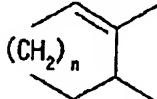
[式中、R^aは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式—OR^{1a}(式中、R^{1a}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化47】



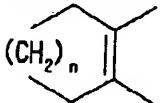
(式中、 R^{1a} は前記と同意義を、 R^{1b} は R^{1a} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、 R^{0a} は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R^a と R^{0a} は一緒になって結合手を、 Ar^a は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化48】



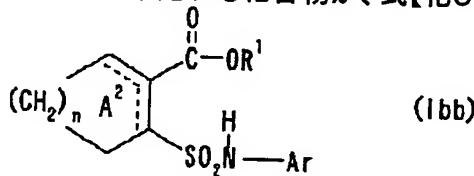
で表される基は、式【化49】



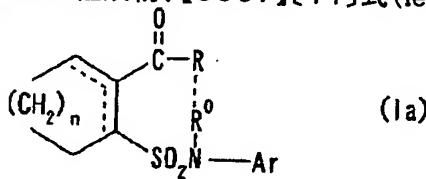
または【化50】



で表される基を、 n は1~4の整数を示す。]で表される化合物である第[1]項記載の組成物、[9]式(laa)で表される化合物が、式【化51】



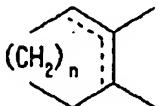
[式中、各記号は第[1]項記載と同意義を示す]で表される化合物である第[8]項記載の組成物、[10]環 A^2 が低級アルキル、フェニルまたはハロゲンで置換されたシクロアルケンであり、 R^1 が低級アルキル基であり、 Ar が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 n が2である第[8]項記載の組成物、【0007】[11]式(lc)で表される化合物が、式【化52】



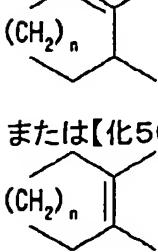
[式中、 R は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式 $-\text{OR}^1$ (式中、 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式【化53】



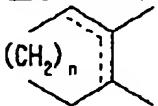
(式中、 R^{1b} は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、 R^{1c} は R^{1b} と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を、 R^0 は水素原子または脂肪族炭化水素基を、もしくは R と R^0 は一緒になって結合手を、 Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、式【化54】



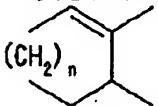
または【化56】



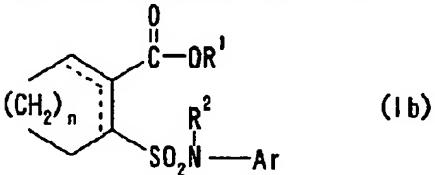
で表される基を、nは1～4の整数を示す。但し、nが1または2であり、(i)R¹が水素原子またはエチル基、R⁰がメチル基、かつArがフェニル基であるとき、または(ii)RとR⁰は一緒になって結合手を示し、かつArがフェニル基、2-メチルフェニル基、4-プロモフェニル基、4-メトキシフェニル基または2,6-ジメチルフェニル基であるとき、式【化57】



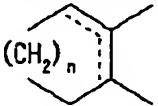
で表される基は、式【化58】



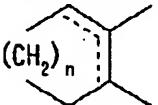
で表される基である。]で表される化合物である第[8]項記載の組成物、【0008】[12]式(Ia)で表される化合物が、式【化59】



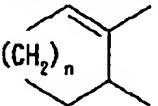
[式中、R²は水素原子または脂肪族炭化水素基を、R¹、Ar、nおよび式【化60】



で表される基は第[11]項記載と同意義を示す。但し、nが1または2、Arがフェニル基、R¹が水素原子またはエチル基、かつR²がメチル基であるとき、式【化61】

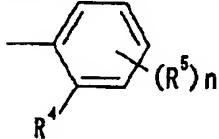


で表される基は、式【化62】

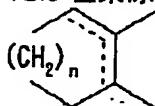


で表される基である。]で表される化合物である第[11]項記載の組成物、[13]R¹が置換基を有

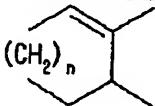
していてもよい低級アルキル基である第[12]項記載の組成物、[14] R^1 がエチル基である第[12]項記載の組成物、[15] R^2 が水素原子または低級アルキル基である第[12]項記載の組成物、[16] R^2 が水素原子である第[12]項記載の組成物、[17]Arが置換基を有していてもよいフェニル基である第[12]項記載の組成物、[18]Arがハロゲンまたは/および低級アルキルで置換されたフェニル基である第[12]項記載の組成物、[0009][19]Arが、式【化63】



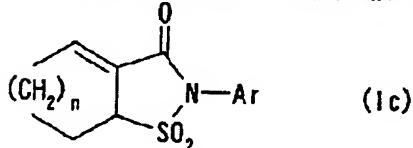
[式中、 R^4 および R^5 は同一または異なってハロゲン原子または低級アルキル基を、nは0~2の整数を示す。]で表される基である第[12]項記載の組成物、[20]ハロゲン原子がフッ素原子または塩素原子である第[12]項記載の組成物、[21]式【化64】



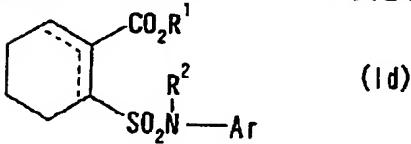
で表される基が式【化65】



[式中、nは第[11]項記載と同意義を示す。]で表される基である第[12]項記載の組成物、[22]nが1~3である第[12]項記載の組成物、[23] R^1 が置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子または低級アルキル基であり、Arが置換基を有していてもよいフェニル基であり、nが1、2または3である第[12]項記載の組成物、[24] R^1 が置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子であり、Arがハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、nが2である第[12]項記載の組成物、[0010][25]式(Ia)で表される化合物が、式【化66】



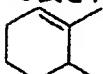
[式中、Arおよびnは第[11]項記載と同意義を示す]で表される化合物である第[11]項記載の組成物、[26]Arが置換基を有していてもよいフェニル基であり、nが2である第[25]記載の組成物、[0011][27]式(Ia)で表される化合物が、式【化67】



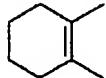
[式中、 R^1 、 R^2 およびArは第[11]項記載と同意義を、式【化68】



で表される基は、式【化69】



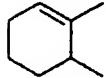
または【化70】



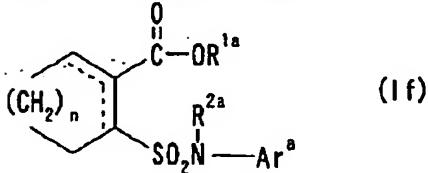
で表される基を示す。但し、Ar がフェニル基、R¹が水素原子またはエチル基、かつR²がメチル基であるとき、式【化71】



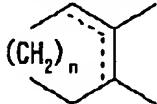
で表される基は式【化72】



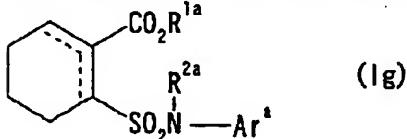
で表される基である。]で表される化合物である第[11]項記載の組成物、【0012】[28]式(Ie)で表される化合物が、式【化73】



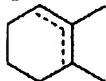
[式中、R^{2a}は水素原子または脂肪族炭化水素基を、R^{1a}、Ar^a、nおよび式【化74】



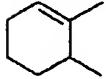
で表される基は第[8]項記載と同意義を示す。]で表される化合物である第[8]項記載の組成物、【0013】[29]式(Ie)で表される化合物が、式【化75】



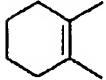
[式中、R^{1a}、R^{2a}およびAr^aは第[28]項記載と同意義を、式【化76】



で表される基は式【化77】



または【化78】



で表される基を示す。]で表される化合物である第[8]項記載の組成物を提供する。

【0014】本明細書において、Rは置換基を有していてよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてよい複素環基、式—OR¹(式中、R¹は水素原子、または置換基を有していてよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、または式【化79】



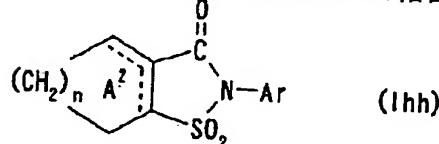
(式中、R^{1b}は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R^{1c}はR^{1b}と同一または異なるて、水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表記と同意義を示す。]で表される基を示すものが好ましい。

[0015]また、R^aは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式—OR^{1a}(式中、R^{1a}は水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、または式【化80】

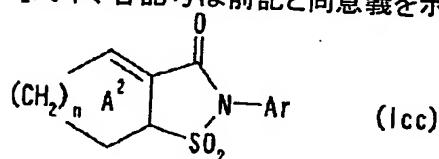


(式中、R^{1a}は前記と同意義を、R^{1b}はR^{1a}と同一または異なるて、水素原子、または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、もしくはR^{0a}と一緒にになって結合手を形成することを示すが、とりわけ、式—OR^{1a}[R^{1a}は前記と同意義を示す。]で表される基を示すものが好ましい。

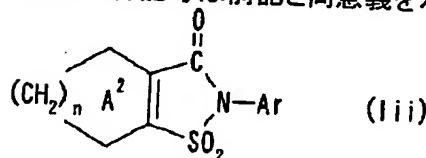
[0016]RとR⁰が一緒にになって結合手を示しているとき、式(Iaa)で表される化合物は、式【化81】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式【化82】

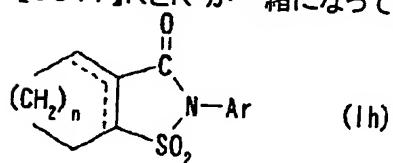


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]または【化83】

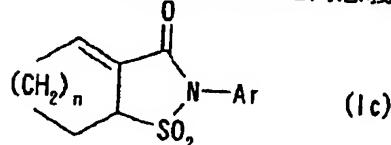


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

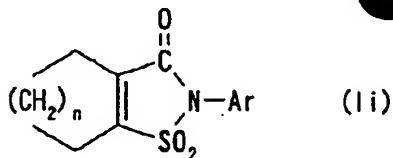
[0017]RとR⁰が一緒にになって結合手を示しているとき、式(Ia)で表される化合物は、式【化84】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式【化85】

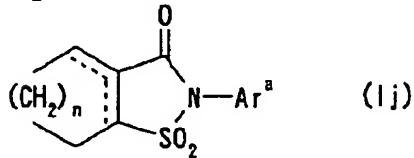


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]または【化86】

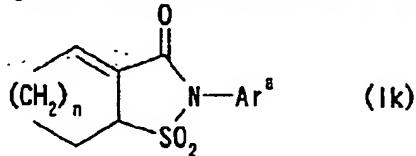


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

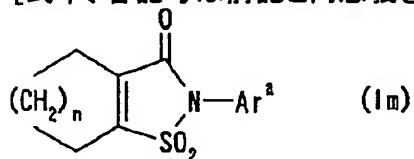
【0018】R^aとR^{0a}が一緒になって結合手を示しているとき、式(Ie)で表される化合物は、式【化87】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式【化88】

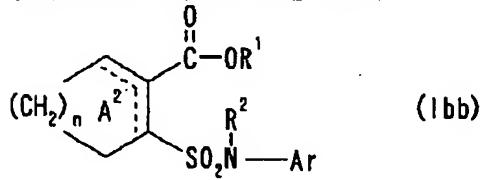


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]または【化89】

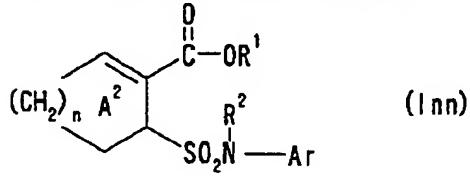


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

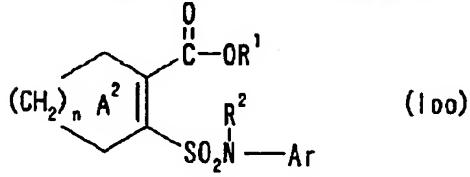
【0019】Rが、式—OR¹【式中、R¹は前記と同意義を示す。】で表される基であるとき、式(Iaa)で表される化合物は、式【化90】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式【化91】

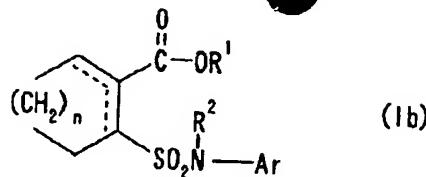


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]または【化92】

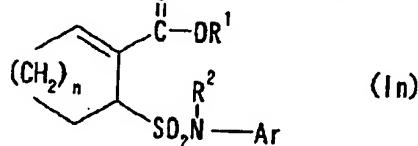


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

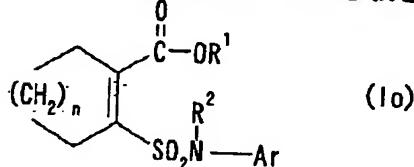
【0020】Rが、式—OR¹【式中、R¹は前記と同意義を示す。】で表される基であるとき、式(Ia)で表される化合物は、式【化93】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式【化94】

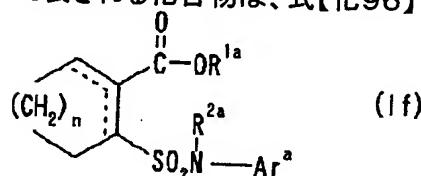


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]または【化95】

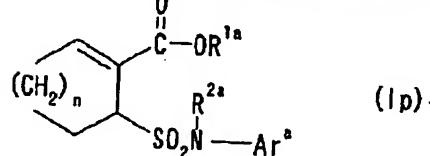


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

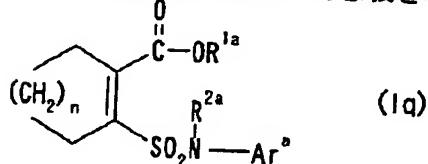
【0021】R^aが、式一OR^{1a} [式中、R^{1a}は前記と同意義を示す。]で表される基であるとき、式(Ie)で表される化合物は、式【化96】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式【化97】



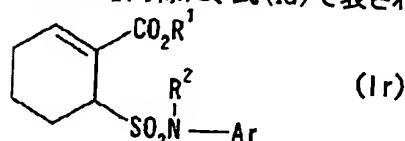
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]または【化98】



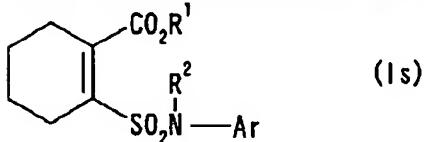
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

【0022】式(Iaa)で表される化合物としては式(Icc)または式(Inn)で表される化合物が好ましく、式(Ia)で表される化合物としては式(Ic)または式(In)で表される化合物が好ましく、式(Ik)または式(Ip)で表される化合物が好ましい。

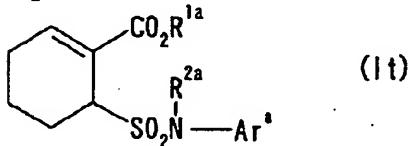
【0023】同様に、式(Id)で表される化合物は式【化99】



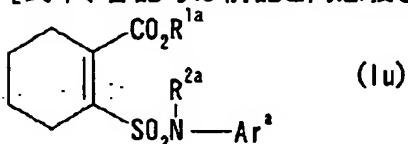
[式中、各記号は前記と同意義を有する。]または、式【化100】



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]で表すことができ、式(Ig)で表される化合物は式【化101】

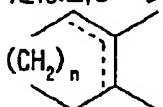


[式中、各記号は前記と同意義を有する。]または、式【化102】

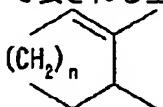


[式中、各記号は前記と同意義を有する。]で表すことができる。式(Id)で表される化合物としては式(Ir)で表される化合物が、式(Ig)で表される化合物としては式(It)で表される化合物が好ましい。

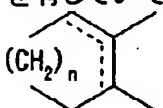
【0024】式(Ia)で表される化合物において、nが1または2であり、(i)R¹が水素原子またはエチル基、R⁰がメチル基、かつArがフェニル基であるとき、または(ii)RとR⁰は一緒になって結合手を示し、かつArがフェニル基、2-メチルフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-メトキシフェニル基または2,6-ジメチルフェニル基であるとき、式【化103】



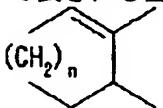
で表される基は、式【化104】



で表される基である。さらに、nが1~4であり、(i)R¹が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基、R⁰が置換基を有していてもよい低級アルキル基、かつArが置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、または(ii)RとR⁰は一緒になって結合手を示し、かつArが置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、式【化105】

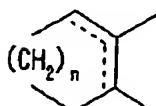


で表される基は、式【化106】

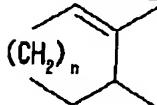


で表される基であってもよい。

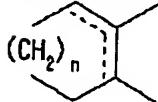
【0025】式(Ib)で表される化合物において、nが1または2であり、R¹が水素原子またはエチル基、R⁰がメチル基、かつArがフェニル基であるとき、式【化107】



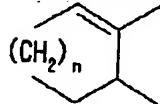
で表される基は、式【化108】



で表される基である。さらに、nが1~4であり、R¹が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基、R⁰が置換基を有していてもよい低級アルキル基、かつArが置換基を有していてもよいフェニル基であるとき、式【化109】



で表される基は、式【化110】



で表される基であってもよい。

【0026】R、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」、R⁰、R^{0a}R²、R^{2a}で表される「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが好ましい。該アルキル基としては、例えば、直鎖もしくは分枝状の炭素数1~20のアルキル基(例、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数1~6の低級アルキル基(例、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基など)などが好ましい。該シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3~10のシクロアルキル基(例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3~6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など)などが好ましい。該シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4~12のシクロアルキルアルキル基(例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数4~8(なかでも4~7)のシクロアルキルアルキル基(例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基など)などが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、炭素数3~6の低級アルケニル基(例、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルケニル基(例、プロペニル基、ブテニル基など)などが好ましい。該アルキニル基としては例えば、炭素数3~6の低級アルキニル基(例、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルキニル基(例、プロピニル基、ブチニル基など)などが好ましい。

【0027】前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、複素環基、オキソ基、水酸基、C_{1~6}アルコキシ基、C_{3~10}(なかでもC_{3~6})シクロアルキルオキシ基、C_{6~10}アリールオキシ基、C_{7~19}(なかでもC_{7~12})アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、C_{1~6}アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C_{3~10}(なかでもC_{3~6})シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C_{6~10}アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C_{7~19}(なかでもC_{7~12})アラルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、ニトロ基、ハロゲン原

子、シアノ基、カルボキシル基、C₁₋₁₀(なかでもC₁₋₆)アルコキシカルボニル基、C₃₋₆シクロアルキルオキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基、C₇₋₁₉(なかでもC₇₋₁₂)アラルキルオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリールーカルボニル基、C₁₋₆アルカノイル基、C₃₋₅アルケノイル基、C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ基、C₂₋₆アルカノイルオキシ基、C₃₋₅アルケノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、C₁₋₆アルカノアミノ基、C₆₋₁₀アリールーカルボニルアミノ基、C₁₋₁₀(なかでもC₁₋₆)アルコキシカルボキサミド基、C₆₋₁₀アリールオキシカルボキサミド基、C₇₋₁₉(なかでもC₇₋₁₂)アラルキルオキシカルボキサミド基、C₁₋₁₀(なかでもC₁₋₆)アルコキシカルボニルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシカルボニルオキシ基、C₇₋₁₉(なかでもC₇₋₁₂)アラルキルオキシカルボニルオキシ基、C₃₋₁₀(なかでもC₃₋₆)シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいウレトイド基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基などが用いられる。これらの置換基は前記「脂肪族炭化水素基」の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個(2~4個)あってよい。

【0028】「C₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブロトキシ基、tert-ブロトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基などが、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基などが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基などが、「C₁₋₆アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基などが、「C₃₋₁₀シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としては、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルホニル基などが、「C₆₋₁₀アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としては、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基などが、「C₇₋₁₉アラルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としては、例えば、ベンジルチオ基、フェニルエチルチオ基、ベンズヒドリルチオ基、ベンジルスルフィニル基、ベンジルスルホニル基などが、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが、「C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブロトキシカルボニル基、イソブロトキシカルボニル基、tert-ブロトキシカルボニル基などが、「C₃₋₆シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ノルボルニルオキシカルボニル基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基などが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、2-フェネチルオキシカルボニル基などが、「C₆₋₁₀アリールーカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基、フェニルアセチル基などが、「C₁₋₆アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基などが、「C₃₋₅アルケノイル基」としては、例えば、アクリロイル基、クロトノイル基などが、「C₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基、フェニルアセトキシ基などが、「C₂₋₆アルカノイルオキシ基」としては、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などが、「C₃₋₅アルケノイルオキシ基」としては、例えば、アクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基などが用いられる。

【0029】「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニル、C₁₋₇アシル(例、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルなど)、C₁₋₄アルコキシフェニル(例、メトキシフェニルなど)などから選ばれた1または2個の置換基で置換されてもよい、カルバモイル基あるいは環状アミノカルボニル基などが用いられ、具体的には、例えば、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-アセチルカルバモイル基、N-ベンゾイルカルバモイル基、N-(p-メトキシフェニル)カルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基などが用いられる。「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されてもよいチオカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えば、チオカルバモイル基、N-メチルチオカルバモイル基、N-フェニルチオカルバモイル基などが用いられる。「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されてもよいカルバモイルオキシ基が用いられ、具体的には、例えば、カルバモイルオキシ基、N-メチルカルバモイルオキシ基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N-フェニルカルバモイルオキシ基などが用いられる。

【0030】「C₁₋₆アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ブチロアミド基、バレロアミド基、ピバロアミド基などが、「C₆₋₁₀アリールカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンズアミド基、ナフトアミド基、フタルイミド基などが、「C₁₋₁₀アルコキシカルボキサミド基」としては、例えば、メトキシカルボキサミド(CH₃OCONH-)基、エトキシカルボキサミド基、tert-ブトキシカルボキサミド基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシカルボキサミド基」としては、例えば、フェノキシカルボキサミド(C₆H₅OCONH-)基などが、「C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボキサミド基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボキサミド(C₆H₅CH₂OCONH-)基、ベンズヒドリルオキシカルボキサミド基などが、「C₁₋₁₀アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、n-プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、n-ブトキシカルボニルオキシ基、tert-ブトキシカルボニルオキシ基、n-ペンチルオキシカルボニルオキシ基、n-ヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが、「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、フェノキシカルボニルオキシ基、ナフチルオキシカルボニルオキシ基などが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基などが、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが用いられる。

【0031】「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、C₁₋₄アルキル基(例、メチル基、エチル基など)、フェニル基などから選ばれた1～3個(なかでも1または2個)の置換基で置換されてもよいウレイド基が用いられ、例えばウレイド基、1-メチルウレイド基、3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド基、3-フェニルウレイド基などが用いられる。

【0032】「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」として、複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基または複素環オキシカルボニル基が用いられる場合、該複素環基は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、例えば窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～数個、好ましくは1～4個含む5～8員環(なかでも5～6員環)基、またはその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、ピリジル

基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキシニル基、ジオキソリル基、キノリル基、ピリド[2,3-d]ピリミジル基、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジル基、チエノ[2,3-d]ピリジル基、ベンゾピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基などが用いられる。これら複素環基は、C₁₋₄アルキル(例、メチル、エチルなど)、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)などから選ばれた1~3個の置換基によって置換可能な部位に置換されていてもよい。

【0033】「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基」の「C₆₋₁₀アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基などが用いられる。該C₆₋₁₀アリール基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」(置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基を除く)から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該C₆₋₁₀アリール基の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個(2~4個)あってもよい。また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」は、置換基が脂肪族炭化水素基と一緒にになって置換されていてもよい縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としてはインダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基などが用いられる。この縮合環基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該縮合環基の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個(2~4個)あってもよい。

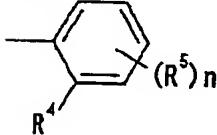
【0034】R、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1~6の低級アルキル基(例、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など)などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。R²、R^{2a}としては、例えば、水素原子、炭素数1~6の低級アルキル基(例、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など)などが好ましく用いられ、とりわけ、水素原子、メチル基などが好ましく用いられ、なかでも水素原子などが好ましく用いられる。

【0035】Ar、Ar^aで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6~14の芳香族炭化水素基(例、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アンスリル基、インデニル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数6~10のアリール基(例、フェニル基、ナフチル基など)などが好ましく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。Ar、Ar^aで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、低級(C₁₋₄)アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など)、低級(C₁₋₄)アルコキシ基(例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など)、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基など)、カルボキシリル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルアミノ基(例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などの炭素数1~4のアルカノイルアミノ基など)、炭素数3~6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など)、炭素数6~10のアリール基(例、フェニル基、ナフチル基、インデニル基など)、ハロゲノ低級(C₁₋₄)アルキル基(例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など)、ハロゲノ低級(C₁₋₄)アルコキシ基(例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ基など)、低級(C₁₋₄)アルキルチオ基(例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピオニルチオ基など)、低級(C₁₋₄)アルキルスルホニル基(例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など)、低級(C₁₋₄)アルカノイル基(例、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基など)、5員の芳香族複素環基(例、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など)、カルバモイル基、低級(C₁₋₄)アルキルーカルバモイル基(例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバ

モイル基、プロピオニルカルバモイル基など)、低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルー低級(C_{1-4})アルキルカルバモイル基(例、ブキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など)、1,3-ジアシルグアニジノー低級(C_{1-4})アルキル基(例、1,3-ジアセチルグアニジノメチル、1,3-ビス-tert-ブトキシカルボニルグアニジノメチルなど)などが、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など)などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1~5個が好ましく、1~3個がより好ましく、1~2個がとりわけ好みしい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。

[0036]Ar、 Ar^a として、具体的には、例えば、フェニル基、ハロゲノフェニル基、低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基、低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルフェニル基、カルボキシルフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ハロゲノ低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、ハロゲノ低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基、低級(C_{1-4})アルカノイルフェニル基、5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基、低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルー低級(C_{1-4})アルキルカルバモイルフェニル基、1,3-ジアシルグアニジノー低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルキルで置換されたフェニル基、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルで置換されたフェニル基、ハロゲンおよびシアノで置換されたフェニル基、ハロゲンおよび5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルー低級(C_{1-4})アルキルカルバモイルで置換されたフェニル基などが用いられる。 A^r 、 Ar^a としては、ハロゲノフェニル基、低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルで置換されたフェニル基などが好ましく用いられる。 Ar 、 Ar^a としては、式

【化111】



[式中、 R^4 および R^5 は同一または異なってハロゲン原子または低級アルキル基を、nは0~2の整数を示す。]で表される基がより好ましく、 R^4 および R^5 の少なくとも一方がハロゲン原子であるものがさらに好みしい。 R^4 および R^5 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好みしい。

[0037]該ハロゲノフェニル基としては、例えば、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニルなどが用いられる。該低級(C_{1-4})アルキルフェニル基としては、例えば、2-エチルフェニル基、2,6-ジイソプロピルフェニル基などが好ましく用いられ、該低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基としては、例えば4-メトキシフェニルなどが好ましく用いられる。該低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルフェニル基としては、例えば、2-エトキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲノ低級(C_{1-4})アルキルフェニル基としては、例えば、2-トリフルオロメチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲノ低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基

としては、例えば、2-トリフルオロメトキシフェニル基、4-(2,2,3,3,3-ヘキタフルオロプロポキシ)フェニル基などが好ましく用いられる。該低級(C_{1-4})アルカノイルフェニル基としては、例えば、2-アセチルフェニル基などが好ましく用いられ、該5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基としては、例えば、4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル基、4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル基、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル基などが好ましく用いられ、該低級(C_{1-4})アルコキシカルボニル-低級(C_{1-4})アルキル-カルバモイルフェニル基としては、例えば、4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられ、該1,3-ジアシルグアニジノー低級(C_{1-4})アルキルフェニル基としては、例えば、4-(1,3-ビス-tert-ブトキシカルボニルグアニノメチル)フェニル基などが好ましく用いられる。該ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルキルで置換されたフェニル基としては、例えば、2-フルオロー-4-メチルフェニル基、2-クロロー-4-メチルフェニル基、4-フルオロー-2-メチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルコキシカルボニルで置換されたフェニル基としては、例えば、2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲンとシアノで置換されたフェニル基としては、2-クロロ-4-シアノフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲンと5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基としては、例えば、2-フルオロー-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニルなどが好ましく用いられ、該ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルコキシカルボニル-低級(C_{1-4})-アルキル-カルバモイルで置換されたフェニル基としては、例えば、2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基、2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられる。

【0038】さらに具体的に、Ar、 Ar^a としては、とりわけフェニル基、1~3個(なかでも1~2個)のハロゲンで置換されたフェニル基(例、2,3-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロー-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルキルで置換されたフェニル基(例、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロー-2-メチルフェニル基など)などが好ましい。なかでも、1~3個(なかでも1~2個)のハロゲンで置換されたフェニル基(例、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2,4,5-トリフルオロフェニル基など)、ハロゲンおよび低級(C_{1-4})アルキルで置換されたフェニル基(例、2-クロロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロー-2-メチルフェニル基など)などが好ましい。特に、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基などが好ましく、2,4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基などが好ましい。

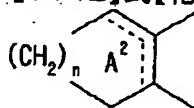
【0039】本明細書において環A¹は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式-OR¹(式中、R¹は前記と同意義を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンを示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されていてもよいシクロアルケンが好ましい。本明細書において環A²は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式-OR¹(式中、R¹は前記と同意義を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されたシクロアルケンを示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1~4個で置換されたシクロアルケンが好ましい。これらの置換基は、環A¹および環A²上の置換可能な炭素原子上に置換しており、環A¹および環A²が複

数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一であっても異なっていてよい。また、同一の炭素原子上に2個の置換基が置換していてもよく、異なった炭素原子上に複数の置換基が置換していてもよい。

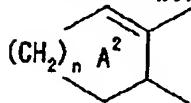
【0040】環A¹および環A²の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のR、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。環A¹および環A²の置換基である「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述のAr、Ar^aで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。環A¹および環A²の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、前述のR、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」である「複素環基」と同様のものを用いることができる。

【0041】環A¹および環A²の置換基としては、1または2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル基、tert-ブチル基などのC₁₋₄アルキル基)、フェニル基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)などが好ましく用いられる。

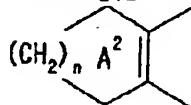
【0042】式【化112】



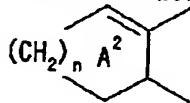
[式中、nは前記と同意義を示す。]で表される基は、式【化113】



または【化114】

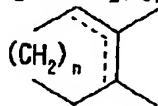


[式中、nは前記と同意義を示す。]で表される基であることを示すが、式【化115】

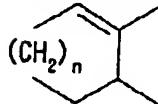


[式中、nは前記と同意義を示す。]で表される基であることが好ましい。

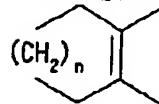
【0043】式【化116】



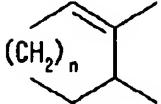
[式中、nは前記と同意義を示す。]で表される基は、式【化117】



または【化118】

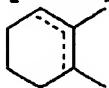


[式中、nは前記と同意義を示す。]で表される基であることを示すが、式【化119】

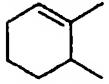


[式中、nは前記と同意義を示す。]で表される基であることが好ましい。

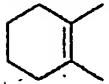
【0044】また、式【化120】



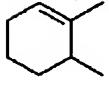
で表される基は、式【化121】



または【化122】



で表される基であることを示すが、式【化123】



で表される基であることが好ましい。nで表される1~4の整数としては、1~3が好ましく、とりわけ2が好ましい。

【0045】式(Iaa)で表される化合物としては、式(Ibb)で表されるものが好ましく、式(Ia)で表される化合物としては、式(Ib)で表されるものが好ましい。式(Ibb)で表される化合物としては、式(Inn)で表されるものが好ましく、式(Ib)で表される化合物としては、式(In)で表されるものが好ましい。式(Ibb)、(Ib)で表される化合物としては、R¹が置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、R²が水素原子または低級アルキル基であり、Arが置換基を有していてもよいフェニル基であり、nが1、2または3であるものが好ましく、R¹が置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、R²が水素原子であり、Arがハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、nが2であるものがさらに好ましい。式(Icc)、(Ic)で表される化合物としては、Arが置換基を有していてもよいフェニル基であり、nが2であるものが好ましい。X¹で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)などが好ましく、とりわけ塩素原子が好ましい。

【0046】式(I)、(Iaa)、(Ibb)、(Icc)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)で表される化合物において立体異性体が存在する場合は、それぞれの立体異性体並びにそれら立体異性体の混合物の何れもが本発明に包含されるものである。さらに、式(Iaa)で表される化合物が式(Icc)または(Inn)で表される化合物である場合、式(Ia)で表される化合物が式(Ic)または(In)で表される化合物である場合、式(Ie)で表される化合物が式(Ik)または(Ip)で表される化合物である場合、式(Id)で表される化合物が式(Ir)で表される化合物である場合、および式(Ig)で表される化合物が式(It)で表される化合物である場合は、それぞれシクロアルケンもしくはシクロヘキセン環内の不斉炭素に基づく、光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体ならびにそれら光学異性体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。

【0047】式(I)または(Ia)で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例Bで得られる化合物などが用いられ、なかでも■d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、■エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートもしくは■d-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートまたはその塩などが好ましい。

【0048】本発明の組成物に用いられる化合物(I)、(Iaa)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ibb)、(Icc)(以下、本発明の化合物と略記する)は、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などにすることができます。無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム

塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられ、有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリアルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられ、有機酸との塩としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられ、酸性アミノ酸との塩としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

【0049】本発明の化合物またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により本発明の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして本発明の化合物に変化する化合物をいう。本発明の化合物のプロドラッグとしては、本発明の化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、本発明の化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；本発明の化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、本発明の化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；本発明の化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、本発明の化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって、本発明の化合物から製造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で本発明の化合物に変化するものであってもよい。本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、自体公知の方法、例えば、WO99/46242に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは水和物であっても無水和物であってもよい。また、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは同位元素(例、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵Iなど)などで標識されていてもよい。

【0050】本発明の医薬組成物は、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液のpHを約12以下に、必要に応じて凍結乾燥して製造され得るものであり、当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性が改善されている。本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液は、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含み、pHが約13以上、具体的にはpH約13～14、好ましくはpH14に調整された水溶液である。この水溶液における本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの濃度は、室温において通常、約5mg/ml以上、好ましくは約10mg/ml以上、具体的には約10～20mg/ml、より具体的には約18mg/mlである。水溶液は、必要に応じて有機溶剤を含んでいてもよく、有機溶剤としては、例えばポリエチレンジリコール、プロピレングリコール、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。「pH約12以下」とは、好ましくはpH約11以下、具体的にはpH約7～11、特に好ましくはpH11を示す。本発明の水溶液は、本件技術分野で汎用されているpH調整剤を用いて、適切なpHに調整することができる。pH調整剤としては、例えば、リン酸、炭酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが用いられる。具体的には、pHを約13以上に調整する場合は、水酸化ナトリウムなどが用いられ、pHを約12以下に調整する場合は、塩酸などが用いられる。

【0051】上記pH13以上の水溶液は、例えば、注射用組成物に用いられる安定化剤、等張化剤、pH緩衝剤などを含んでいてもよい。安定化剤としては、例えば、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ソルビン酸、レチノールなど)、キレート剤(例えば、クエン酸、酒石酸など)などが用いられる。安定化剤の使用量は、本発明の溶液全体に対して、通常約0.00001～10%(W/V)、好ましくは約0.0001～5%(W/V)程度である。等張化剤としては、例えば、グリ

セリン、糖アルコール、单糖類(例、マンニトール)、二糖類、アミノ酸、デキストラン、アルブミンなどが用いられる。これらの等張化剤は一種又は二種以上混合して使用できる。等張化剤の使用量は、本発明の溶液全体に対して、通常約0.00001~10%(W/V)、好ましくは約0.0001~5%(W/V)程度である。pH緩衝剤としては、例えば、メグルミン、リン酸、クエン酸、炭酸、塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム、L-アルギニン、亜硫酸ナトリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタモールなどが用いられる。pH緩衝剤の使用量は、本発明の溶液全体に対して、通常約0.00001~10%(W/V)、好ましくは約0.0001~5%(W/V)程度である。上記pH約13以上の水溶液をpH約12以下に調整された医薬組成物は、水不溶性もしくは難溶性である本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性が改善されている。

【0052】「溶解性の改善」とは、水溶液中の本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの濃度が溶解度以上に改善されていることを意味する。ここで溶解度とは、室温中、一定のpH条件下で水溶液中に溶解して存在する薬物濃度を示し、例えばmg/mlで表示される。本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解度は、室温中、pH約11で約2.5mg/ml、pH約10で約1.4mg/ml、pH約9で約0.4mg/mlであり、pH約3から約7では0.1mg/ml以下である。「水溶液中の本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの濃度が溶解度以上に改善されている」とは、水溶液中の本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの濃度が溶解度以上であることを示し、例えば室温・pH約11の条件下で、約3mg/ml以上、好ましくは約5mg/ml以上、より好ましくは約10mg/ml以上、さらに好ましくは約8~12mg/mlに改善されていることを示す。すなわち、後述の比較例1で示すように、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、通常、室温・pH領域3~11において、約2mg/ml程度までしか溶解しないが、本発明の方法に従って該水溶液のpHを一旦約13以上に調整した後、pHを約11に下げるにより、室温・pH約11で約5mg/ml以上の濃度を維持することができる。

【0053】上記で得られた水溶液は、必要に応じて、自体公知の方法で凍結乾燥することができる。また、凍結乾燥の前に、該水溶液を自体公知の方法を用いて、除菌、パイロジェン除去を行うことが望ましい。このようにして得られる凍結乾燥品は、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの安定性が向上しており、長期保存が可能となる。さらに、該凍結乾燥品は、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを溶解度以上の濃度で含む水溶液を凍結乾燥して得られた標品であり、再度溶解した場合にも、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの濃度が溶解度以上である水溶液を得ることができる。具体的には、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの濃度が、室温・pH約11の条件下で、約5mg/ml以上、好ましくは約10mg/ml以上、より具体的には約8~12mg/mlである水溶液が得られる。

【0054】本発明の医薬組成物は、上記したpH約13以上の水溶液をpH約12以下に調整された水溶液そのものであってもよく、あるいはこの水溶液を凍結乾燥して得られる凍結乾燥品を含有するものであってもよい。本発明の医薬組成物は、好ましくは注射用組成物である。上記凍結乾燥品を含む本発明の医薬組成物における凍結乾燥品の配合量は、化合物の薬理活性又は血中動態により異なるが、通常、組成物全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約20~100重量%である。上記凍結乾燥品を含む本発明の医薬組成物は用時溶解して使用することができる。用時溶解した場合、化合物の薬理活性又は血中動態により異なるが、本発明の化合物またはその塩あるいはプロドラッグの濃度は、室温・pH約11の条件下で、通常、約5mg/ml以上、好ましくは約10mg/ml以上(例えば、約10~20mg/ml)、より具体的には約8~12mg/mlである。このように、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグのpH約13以上の水溶液のpHを約12以下にし、必要に応じて凍結乾燥することにより、当該化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性を改善することができる。また、本発明の医薬組成物は、上記したpH約13以上の水溶液を凍結乾燥した後、用時溶解時に、pHを約12以下に調整することによっても製造することができる。各操作は前記と同様に実施することができる。本発明の医薬組成物は、必要に応じて、窒素ガス置換した後、滅菌、密封される。

【0055】本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグは、低毒性で一酸化窒素(NO)産生抑制作用およびTNF-a、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しているので、本発明の化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有する本発明の組成物は、哺乳動物(例えば、ネコ、ウシ、イヌ、ウマ、ヤギ、サル、ヒトなど)の心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの疾患、例えば敗血症、エンドтокシンショック、エキソトキシンショック、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨關

節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害および拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓(汎発性血管内血液凝固症候群(DIC)など)、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人性呼吸窮迫症候群、肺気腫、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、ビタミンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、放射線障害、火傷、体外受精効率化、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチエット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘルコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブドウ状球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘一帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーサス、脊髄損傷、不眠症、精神分裂症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透析による血小板減少症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫などの予防・治療剤として使用することができる。

【0056】本発明の医薬組成物(特に、注射用組成物)の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、セプシスの患者(成人、体重約60kg)一人あたり、通常、本発明の化合物(I)として、1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

【0057】

【発明の実施の形態】以下、参考例、実施例、比較例および試験例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。¹HNMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジエミニ200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全d値をppmで示した。混合溶媒において()内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。%は、特記しない限り重量パーセントを意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶媒の比は、混合する／ヘキサンなどを用いることができる)で、順相薄層クロマトグラフィーのRf値を比較した場合にRf値が小さいほうのジアステレオマーを意味し、低極性ジアステレオマーとはRf値が大きいほうのジアステレオマーを意味する。実施例中の各記号は次のような意味を有する。

s:シングレット、d:ダブルレット、t:トリプレット、q:クワルテット、dd:ダブルダブルレット、tt:トリプルトリプレット、m:マルチプレット、br:幅広い、J:カップリング定数

【実施例】以下の参考例AはWO99/46424の参考例に、参考例BはWO99/46424の実施例に従って製造できる。

[参考例A]

参考例A1 エチル 2-スルホ-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A2 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A3 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート参考例A4 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート参考例A5 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ナトリウム塩参考例A6 1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール参考例A7 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール参考例A8 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロ安息香酸 メチルエステル参考例A9 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロ安息香酸参考例A10 tert-ブチル N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート

【0059】参考例A11 tert-ブチル N-(4-アミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート参考例A12 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸参考例A13 エチル 2-メルカブト-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A14 2-クロロスルホニル-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A15 エチル 5-tert-ブチル-2-メルカブト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A16 エチル 5-tert-ブチル-2-クロ

ロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A17 エチル 3,5-ジメチル-2-メルカブト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例A18 エチル 2-クロロスルホニル-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート【0060】[参考例B]

参考例B1 エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物1)参考例B2 エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-メチルスルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物2)参考例B3 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物3)参考例B4 エチル 6-[N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4)参考例B5 エチル 6-[N-(4-ニトロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物5)

参考例B6 エチル 6-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物6)エチル 2-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物7)参考例B7 エチル 2-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物9)参考例B8 2-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物67)

エチル 2-[N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物8)参考例B9 エチル 6-[N-(2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物10)参考例B10 エチル 6-[N-(3-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物11)【0061】参考例B11 2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7テトラヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物68)

エチル 6-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物12)エチル 2-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物18)参考例B12 エチル 6-[N-(2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物13)参考例B13 エチル 6-[N-(2,3-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物14)参考例B14 エチル 6-[N-(2,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物15)参考例B15 エチル 6-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物16)

参考例B16 エチル 6-[N-(3,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物17)参考例B17 1-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物19)d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物20)参考例B18 エチル 6-[N-(2-エトキカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物21)参考例B19 メチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物22)参考例B20 プロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物23)【0062】参考例B21 メチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物24)参考例B22 イソプロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物25)参考例B23 エチル 6-[N-(2-メトキカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物26)参考例B24 エチル 6-[N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物27)参考例B25 エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物28)参考例B26 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物29)

参考例B27 エチル 6-[N-(4-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物30)参考例B28 エチル 6-[N-(2,3,4-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物31)参考例B29 イソブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物32)参考例B30 ブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物33)【0063】参考例B31 エチル 6-[N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物34)参考例B32 エチル 6-[N-(2,4-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物35)

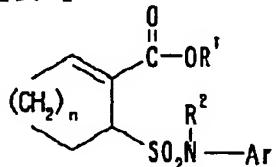
参考例B33 エチル 6-[N-(2-アセトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物36)参考例B34 エチル 6-[N-(3-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物37)参考例B35 エチル 6-[N-(2,3-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物38)参考例B36 エチル 6-[N-(2-エチルフ

エニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物39)参考例B37 エチル 6-ラート(化合物40)参考例B38 エチル 6-[N-(2,5-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物41)参考例B39 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメトキシフェニル)スルフルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物42)参考例B40 エチル 6-[N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物43)[0064]参考例B41 エチル 6-[N-[4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物44)参考例B42 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルフロ-2-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物45)参考例B43 エチル 6-[N-(4-フルオ44 エチル 6-[N-(2,6-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物46)参考例B(化合物47)参考例B45 エチル 6-[N-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物48)参考例B46 エチル 6-[N-(4-(1H-1,2,3-トリアゾン-1-イル)フェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物49)参考例B47 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物50)参考例B48 エチル 6-[N-(4-メトキシカルボニルフェニル)スルジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物51)参考例B49 ベンジル 6-[N-(2,4-0 エチル 6-[N-[4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物53)[0065]参考例B51 エチル 6-[N-(2-クロ54)参考例B52 とエチル 6-[N-(2-クロロ-4-シアノフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物55)参考例B53 2-ヒドロキシエチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物56)参考例B54 エチル 6-[N-[2-フルシラート(化合物57)参考例B55 エチル 2-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシペンテン-1-カルボキシラート(化合物66)エチル 5-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物58)参考例B56 tert-ブチル [6-[N-(2,4-ジフルオロ例B57 [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-イル]カルボニルオキシアセタート(化合物59)参考キシ酢酸(化合物60)参考例B58 エチル 7-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物61)参考例B59 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシ(化合物62)参考例B60 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートエニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物63)[0066]参考例B61 ト(化合物64)参考例B62 2-[4-(2,2,3,3-ペントフルオロプロポキシ)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒド(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物65)参考例B64 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-1,2-ベンゾインチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物70)参考例B65 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファ4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物29)参考例B66 1-エチル 6-[N-(2-クロロ-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物71)d-エチル物72)参考例B67 エチル 6-[N-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物73)参考例B68 エチル 6-[N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)スルファオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物74)参考例B69 エチル 6-[N-(2,4-ジフルテレオマー(化合物75)および低極性ジアステレオマー(化合物76)参考例B70 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物77)および低極性ジアステレオマー(化合物78)[0067]参考例B71 ポキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物79)および低極性ジアステレオマー(化合物80)参考例B72 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カル

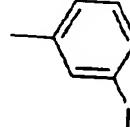
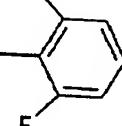
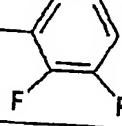
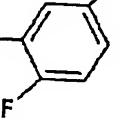
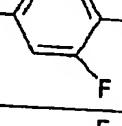
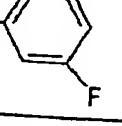
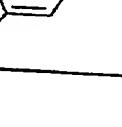
ヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物81)および低極性ジアステレオマー(化合物82)参考例B73 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物83)参考例B74 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物84)参考例B75 エチル 3-プロモ-6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物85)さらに、具体例を表1～表5に示す。

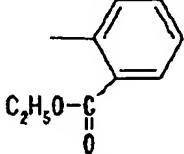
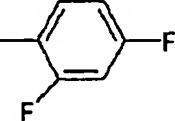
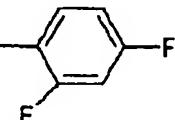
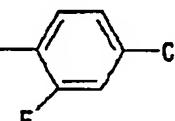
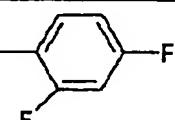
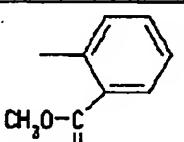
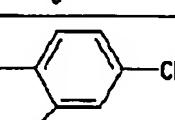
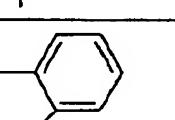
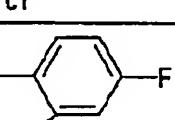
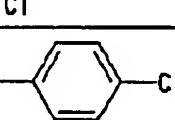
【0068】

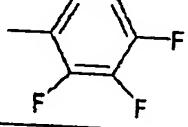
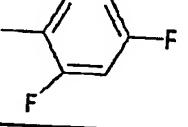
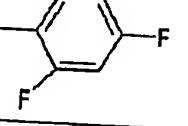
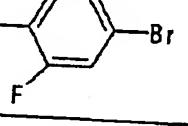
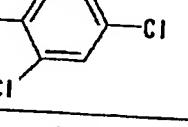
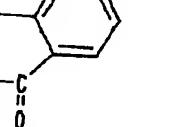
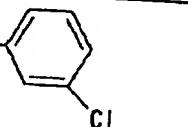
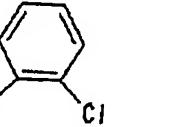
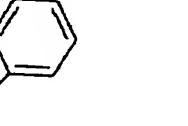
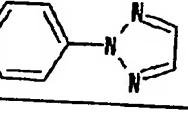
【表1】

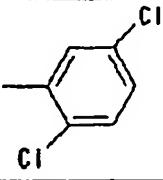
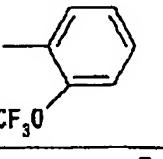
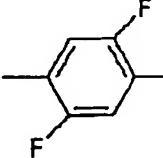
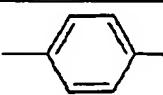
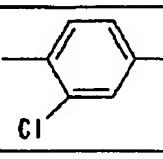
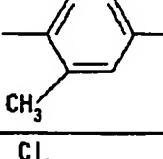
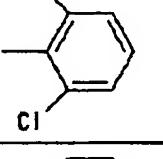
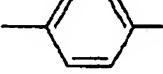
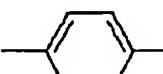
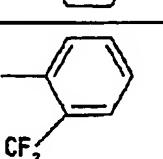


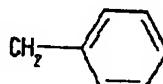
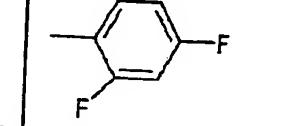
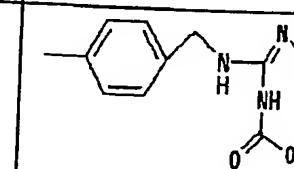
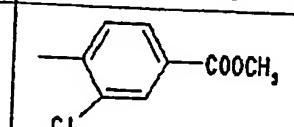
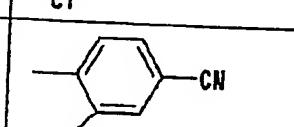
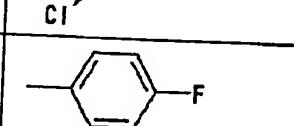
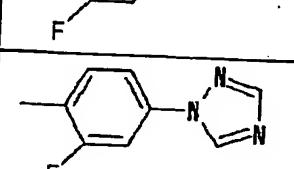
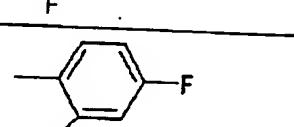
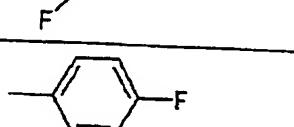
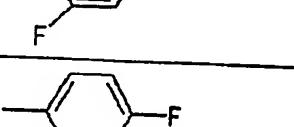
化合物番号	R ¹	R ²	Ar	n
1	C ₂ H ₅	H		2
2	C ₂ H ₅	CH ₃		2
3	C ₂ H ₅	H		2
4	C ₂ H ₅	H		2
5	C ₂ H ₅	H		2
6	C ₂ H ₅	H		2
10	C ₂ H ₅	H		2

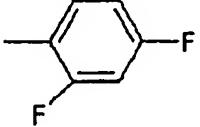
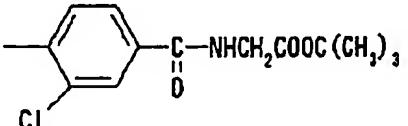
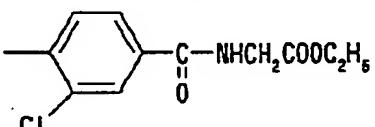
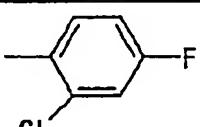
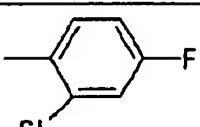
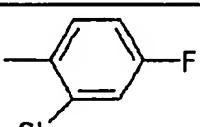
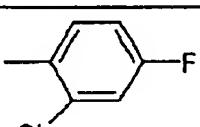
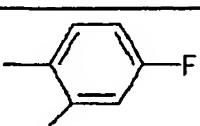
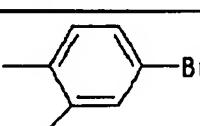
1 1	C ₂ H ₅	H		2
1 2	C ₂ H ₅	H		2
1 3	C ₂ H ₅	H		2
1 4	C ₂ H ₅	H		2
1 5	C ₂ H ₅	H		2
1 6	C ₂ H ₅	H		2
1 7	C ₂ H ₅	H		2
1 9 (1-体)	C ₂ H ₅	H		2
2 0 (d-体)	C ₂ H ₅	H		2

2 1	C ₂ H ₅	H		2
2 2	CH ₃	H		2
2 3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H		2
2 4	CH ₃	H		2
2 5	CH(CH ₃) ₂	H		2
2 6	C ₂ H ₅	H		2
2 7	C ₂ H ₅	H		2
2 8	C ₂ H ₅	H		2
2 9	C ₂ H ₅	H		2
3 0	C ₂ H ₅	H		2

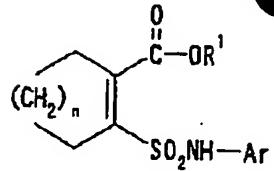
3 1	C ₂ H ₅	H		2
3 2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H		2
3 3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H		2
3 4	C ₂ H ₅	H		2
3 5	C ₂ H ₅	H		2
3 6	C ₂ H ₅	H		2
3 7	C ₂ H ₅	H		2
3 8	C ₂ H ₅	H		2
3 9	C ₂ H ₅	H		2
4 0	C ₂ H ₅	H		2

4 1	C ₂ H ₅	H		2
4 2	C ₂ H ₅	H		2
4 3	C ₂ H ₅	H		2
4 4	C ₂ H ₅	H		2
4 5	C ₂ H ₅	H		2
4 6	C ₂ H ₅	H		2
4 7	C ₂ H ₅	II		2
4 8	C ₂ H ₅	H		2
4 9	C ₂ H ₅	H		2
5 0	C ₂ H ₅	H		2

5 1	C ₂ H ₅	H		2
5 2	CH ₂ - 	H		2
5 3	C ₂ H ₅	H		2
5 4	C ₂ H ₅	H		2
5 5	C ₂ H ₅	H		2
5 6	(CH ₂) ₂ OH	H		2
5 7	C ₂ H ₅	H		2
5 8	C ₂ H ₅	H		1
5 9	CH ₂ COOC(CH ₃) ₂	H		2
6 0	CH ₂ COOH	H		2

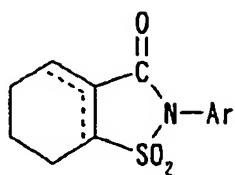
6 1	C ₂ H ₅	H		3
6 2	C ₂ H ₅	H		2
6 3	C ₂ H ₅	H		2
6 4	C ₂ H ₅	H		1
6 5	C ₂ H ₅	H		3
7 1 (1-体)	C ₂ H ₅	H		2
7 2 (d-体)	C ₂ H ₅	H		2
7 3	C ₂ H ₅	H		2
7 4	C ₂ H ₅	H		2

【0069】
【表2】



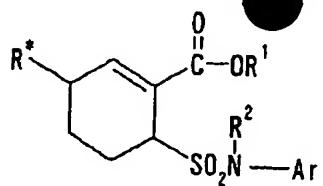
化合物番号	R'	Ar	n
7	C ₂ H ₅		2
8	C ₂ H ₅		2
9	C ₂ H ₅		2
18	C ₂ H ₅		2
66	C ₂ H ₅		1

【0070】
【表3】



化合物番号		A1
67		
68		
69		
70		

【0071】
【表4】

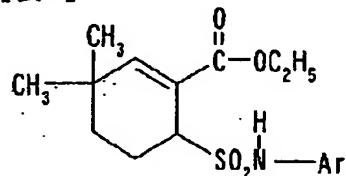


化合物番号	R ¹	R ²	R*	Ar
75 (高極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H		
76 (低極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H		
77 (高極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H		
78 (低極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H		
79 (高極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	
80 (低極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	
81 (高極性ジ アセテオマ-)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	

82 (低極性ジ アセテレオマ-)	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	
85	C ₂ H ₅	H	B r	

【0072】

【表5】



化合物番号	Ar
83	
84	

【0073】比較例1 化合物72の溶解度pH3、5、7、9、10、11のBritton-Robinson緩衝液0.5mlにそれぞれ参考例B66の化合物72を1.10、1.09、1.01、0.98、4.97、5.08mg添加し、室温にて24時間攪拌溶解した。24時間後、不溶物を遠心分離(15000rpm, 5min)し、上清をポアサイズ0.45μmのメンブレンフィルターで濾過し、濾液をそのまま、もしくは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)移動相で希釈し、HPLCにて化合物72の溶解度を定量した[図1]。pH3、5、7、9、10、11での化合物72の溶解度はそれぞれ0.043、0.039、0.043、0.353、1.448、2.534であった。pH3～pH7においては化合物72の溶解度は0.1mg/ml以下であり、pH9以上では溶解度は増加したが、pH11では2.534までしか溶解しなかった。

【0074】実施例11)参考例B66の化合物72 100mg2)D-マンニトール 180mg3)メグルミン30mg4)1mol/L 水酸化ナトリウム 0.5ml5)1mol/L 塩酸 0.25ml6)注射用蒸留水 4.25ml参考例B66の化合物72 89.95mgに1mol/L 水酸化ナトリウム 0.5mlを加え溶解した。注射用蒸留水 1mlを加え、D-マンニトール 180.02mg、メグルミン 30.11mgを加え溶解させた。さらに、注射用蒸留水 2mlを加え、1mol/L 塩酸 0.25mlでpH11.17とした。注射用蒸留水 1.25mlを加え、全量を5mlとした。最終pHはpH11.07であった。これをドライアイス-アセトンで急速凍結し、1晩凍結乾燥し、上記組成物を有する白色粉末 323.4mgを得た。

【0075】試験例1 実施例1製剤の化合物72の溶解性および安定性実施例1で得られた白色粉末 36.06mgを生理食塩水 1mlで再溶解したところ再溶解性は良好であった。pHはpH10.57であった。ポアサイズ0.22μmのメンブレンフィルターで濾過後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)移動相で希釈し、HPLCで化合物72の含量を測定したところ、10.35mg/mlであり、化合物72の分解物であるアニリン体の生成は認められなかった。

【0076】試験例2 NO産生に対する抑制効果iNOS誘導細胞としてマウスマクロファージ系細胞

株RAW264. 7を用い、NO産生に対する被検化合物の抑制率を測定した。被検化合物は10mMとなるようにN, N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0. 1mMとなるようにRPMI-1640培地により希釈した。さらに最終濃度が10μMから10倍希釈で10nMになるよう培地で調製し培養液中に添加した。実験前日、細胞が 5×10^5 個/mlになるよう非動化牛胎児血清10%添加RPMI-1640倍地で調製し、96穴プレートへ1穴あたりに細胞が 1×10^5 個/0. 2mlになるよう蒔いた。37°C、5%CO₂/95%air下で一晩培養した後、調製した被検化合物を加え、LPSとインターフェロンガンマを、それぞれ終濃度で5ng/ml、1U/mlとなるように添加した。さらに一晩培養後、培養上清中の亜硝酸イオン(NOの安定代謝物)濃度を測定し、NO産生の指標とした。亜硝酸イオン濃度は、培養上清50μlに20μg/ml 2, 3-ジアミノナフタレン(DAN)を25μl添加し、室温で10分間インキュベーションした後、0. 5N NaOHを25μl添加し、450nm(励起波長365nm)の蛍光を測定することにより定量した。その結果を表6に示す。IC₅₀は50%のNO産生抑制を示す被検化合物濃度を示す。

【0077】

【表6】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
1	0. 12-0. 32
2	1. 1
3	0. 013-0. 039
4	2. 6
5	3. 7
6	0. 59
7	4. 0
8	4. 8
9	4. 1
10	0. 058
11	0. 31
12	0. 18
13	0. 46
14	0. 59
15	0. 28
16	0. 18
17	2. 6
18	4. 4
19	2. 0
20	0. 005
21	2. 4
22	0. 18
23	0. 027
24	0. 78
25	0. 32
26	3. 3

27	0. 25
28	0. 029
29	0. 0093
30	0. 54
31	0. 23
32	0. 23
33	0. 26
34	0. 35
35	0. 082
36	1. 5
37	0. 13
38	0. 041
39	0. 32
40	2. 5
41	0. 24
42	1. 1
43	0. 073
44	3. 7
45	0. 027
46	0. 054
47	0. 048
48	3. 8
49	5. 6
50	2. 0
51	4. 0
52	4. 3
53	2. 4
54	2. 3

5 5	3. 3
5 6	1. 0
5 7	4. 6
5 8	0. 39
5 9	0. 54
6 0	7. 9
6 1	2. 8
6 2	3. 8
6 3	8. 4
6 4	0. 25
6 5	0. 32
6 6	8. 1
6 7	6. 0
6 8	5. 1
6 9	6. 8
7 0	0. 35

表6中、化合物1については7回、化合物3については9回測定を行ない、IC₅₀の最低値および最高値を示した。被検化合物はRAW264. 7細胞からのNO産生を強く阻害し、本発明のオキサゾール誘導体が、優れたNO産生阻害作用を有することが分かった。

【0078】試験例3 サイトカイン産生に対する抑制効果マウスマクロファージ系細胞株RAW264. 7を用い、サイトカイン産生に対する被検化合物の抑制率を測定した。被検化合物は10mMとなるようにN, N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0. 1mMとなるように RPMI-1640培地により希釈した。さらに最終濃度が10μMから10倍希釈で10nMになるよう培地で調製し培養液中に添加した。実験前日、細胞が5×10⁵個/mlになるよう非働化牛胎児血清10%添加RPMI-1640倍地で調製し、96穴プレートへ1穴あたりに細胞が1×10⁵個/0. 2mlになるよう蒔いた。37°C、5%CO₂/95%air下で一晩培養した後、調製した被検化合物を加え、LPSとインターフェロンガンマを、それぞれ終濃度で5ng/ml、1U/mlとなるように添加した。さらに一晩培養後、培養上清中のTNF-α、IL-6濃度を測定した。また、IL-1α測定の場合はLPSを1. 0μg/mlとし、インターフェロンガンマ無添加で同様の試験を行った。なお、各サイトカインの定量はアマシヤム社製の定量キットを用いた。結果を表7に示す。IC₅₀は50%のサイトカイン産生抑制を示す被検化合物濃度を示す。

【0079】

【表7】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)		
	TNF-α	IL-1α	IL-6
1	0. 20	0. 39	0. 061
	0. 53		0. 014

表7中、TNF-αおよびIL-6については2回測定を行い、それぞれのIC₅₀値を示した。

【0080】試験例4 血中窒素酸化物濃度上昇に対する効果感染などに対する生体防御反応や免疫異常に伴い生体内でNOが産生されると、すみやかに亜硝酸、硝酸へと代謝され、血中の窒素酸化物濃度(NO_x)が上昇する。そこで実験動物を用いて血中NO_x濃度上昇に対する被検化合物の作用を検討した。雌性BALB/cマウス(6週齢)を購入し、1週間の予備飼育の後、1群6-8匹に群分けした。被検群には被検化合物を0. 5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30m

g/kgを経口投与した。対照群には溶媒を同様に投与した。その1時間後、LPS(10mg/kg)を被検群および対照群に腹腔内投与し、LPS投与後6時間後に採血し、血清中の硝酸イオン+亜硝酸イオン濃度を測定した。硝酸イオンはnitrate reductaseで亜硝酸イオンに変換し、総亜硝酸イオン濃度として前記のDANを用いた蛍光法により定量した。対照群に対する被検群の抑制率を表8に示した。

【0081】

【表8】

化合物番号	血中NO _x 抑制率(%)
1	76
3	90

【0082】試験例5 血中サイトカイン濃度上昇に対する効果 感染などに対する生体防御反応や免疫異常などに伴い生体内では種々のサイトカインが産生される。そこで実験動物を用いて血中サイトカイン濃度上昇に対する被検化合物の作用を検討した。雌性BALB/cマウス(6週齢)を購入し、1週間の予備飼育の後、1群6-8匹に群分けした。被検群には被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30mg/kgを経口投与した。対照群には溶媒を同様に投与した。その1時間後、LPS(10mg/kg)を被検群および対照群に腹腔内投与し、LPS投与後1時間後に採血し、血清中のTNF- α 濃度を測定した。また、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6濃度は、LPS投与後6時間後に採血した血清を測定した。対照群に対する被検群の抑制率を表9に示した。なお、各サイトカインの定量はアマシャム社製の定量キットを用いた。

【0083】

【表9】

化合物番号	血中サイトカイン抑制率(%)			
	TNF- α	IL-1 α	IL-1 β	IL-6
1	98	97	73	89

【0084】前記の表6から表9より、前記化合物(Ie)は優れたNO産生抑制効果、サイトカイン産生抑制効果、血中窒素酸化物濃度上昇抑制効果および血中サイトカイン濃度上昇抑制効果を有することがわかる。なお、前記表6から表9中の化合物番号は表1～表5記載の化合物番号を示す。

【0085】

【発明の効果】本発明によれば、水不溶性もしくは水難溶性の化合物(I)またはその塩あるいはそのプロドラッグの溶解性または安定性が改善された医薬組成物を得ることができる。特に、注射用組成物は、静脈内投与により対象疾患を治療する上で有用である。

【0086】

図の説明

【図面の簡単な説明】

【図1】各pHにおける化合物72の溶解度を分析した結果を示す。横軸はpHを、縦軸は溶解度を示す。

図面

【図1】

